

طرح‌های A - و E - بهینه در مدل‌های آماری مطالعات فارماکوکنتیک

زهرا احمدی^۱، مهرداد نیاپرست^۲ و اکرم حیدری گرمیانکی^۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۱۵

چکیده:

امروزه کاربرد علم آمار در علوم دیگر از جمله علوم پزشکی بسیار رایج شده است. اخیراً طرح بهینه به عنوان ابزاری برای افزایش کارایی در انجام آزمایش‌ها در این علوم مورد توجه محققان است.

فارماکوکنتیک به عنوان شاخه‌ای از داروشناسی که وظیفه بررسی عملکرد دارو در موجودات زنده را دارد، از اهمیت خاصی در علوم پزشکی برخوردار است. هدف این تحقیق معرفی طرح‌های بهینه برای مدل‌های مطالعات فارماکوکنتیک است. مدل‌های مورد استفاده در این مقاله، در متون آماری تحت عنوان مدل‌های غیرخطی شناخته می‌شوند. این مدل‌ها وابسته به پارامترهای خاص بر اساس فاکتورهای داروشناسی و نیز زمان به عنوان متغیر پیشگو کننده هستند. طرح‌های بهینه بر اساس توابعی از ماتریس اطلاع فیشر به دست می‌آیند. این توابع به عنوان معیارهای بهینگی شناخته می‌شوند. در این مقاله ما دو معیار A - و E - بهینگی را در نظر می‌گیریم. بر اساس این دو معیار طرح‌های بهینه موضعی برای مدل‌های معرفی شده، به دست آورده می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: مدل‌های غیرخطی^۴، ماتریس اطلاع فیشر^۵ A - و E - بهینگی^۶، فارماکوکنتیک^۷

۱ مقدمه

فارماکوکنتیک بر پایه مدل‌های از پیش تعیین شده‌ای انجام می‌پذیرد. در این مدل‌ها برآورد پارامترها جهت تبیین مدل مورد استفاده قرار می‌گیرد. این مدل‌ها معمولاً غیرخطی و با توزیع نرمال شناخته می‌شوند که بعضی از آن‌ها در منابع مختلف مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۸].

معیارهای بهینگی طرح آزمایش به عنوان روشی برای افزایش کارایی مدل و صرفه‌جویی در هزینه و زمان اجرای پژوهش، از حدود یک قرن پیش با ارائه طرح‌های بهینه برای مدل رگرسیونی مورد توجه قرار گرفت [۱۱]. این معیارها بر اساس ماتریس اطلاع فیشر شکل می‌گیرند که در حالت مجانبی برابر عکس ماتریس واریانس برآوردگر پارامترهای مدل است [۳].

از معروف‌ترین این معیارها D - بهینگی، A - بهینگی و E - بهینگی را می‌توان نام برد [۶].

اخیراً طرح‌های بهینه در مدل‌های فارماکوکنتیک مورد توجه بعضی از آماردانان قرار گرفته است که از جمله آن‌ها می‌توان به [۳]، [۴]، [۵] و

مدل‌های آماری به عنوان ابزاری برای تحلیل داده‌ها از دیرباز مورد توجه آماردانان بوده است. این مدل‌ها با توجه به تعریف متغیرهای پاسخ شامل مدل‌های خطی، غیرخطی، خطی تعمیم‌یافته و بسیاری از مدل‌های خاص دیگر می‌شود. در سال‌های اخیر با توجه به اینکه رفتار بسیاری از مدل‌ها در داده‌های واقعی از مدل خطی تبعیت نمی‌کنند، طرح آزمایش بهینه برای مدل‌های غیرخطی مورد توجه قرار گرفته است. هم‌چنین عدم همگنی در جمعیت‌های آماری این مطالعات را به مدل‌هایی با اثرات تصادفی سوق داده است [۹].

فارماکوکنتیک به عنوان شاخه‌ای از داروسازی که به بررسی عملکرد مواد تجویز شده به موجود زنده می‌پردازد، شناخته می‌شود. این مواد می‌تواند برای مثال داروها یا سموم باشند. معمولاً مطالعات آماری در

^۱ گروه آمار، دانشگاه رازی

^۲ گروه آمار، دانشگاه رازی (نویسنده مسئول: m_niaparast@yahoo.com)

^۳ گروه آمار، دانشگاه رازی

^۴ Nonlinear Models

^۵ Fisher Information Matrix

^۶ A-, E-optimal

^۷ Pharmacokinetics

[۷] اشاره کرد. در این مقاله ما به بررسی معیارهای E - بهینگی و A - بهینگی برای دو مدل مشهور در مطالعات فارماکوکنتیک می‌پردازیم. چارچوب این مقاله به شرح زیر است. در بخش ۲ مروری بر مدل‌های آماری با تأکید بر مدل‌های غیرخطی را داریم، سپس در بخش بعد نگاهی به معیارهای بهینگی خواهیم داشت. در بخش ۴ بعضی مدل‌های آماری مورد استفاده در مطالعات فارماکوکنتیک بررسی و در نهایت در بخش ۵ طرح‌های بهینه موضعی بر اساس دو معیار A و E را برای این مدل‌ها به دست می‌آوریم.

۲ مدل آماری

در این بخش به بررسی مدل غیرخطی به‌عنوان مدل مورد استفاده در این مقاله می‌پردازیم.

تعریف ۱۰۲. مدل $Y_i = \eta(x_i, \beta) + \epsilon_i$ را مدل غیرخطی گوئیم اگر $\eta(x_i, \beta)$ تابعی غیرخطی از x_i و β باشد؛ که در آن بردار شامل متغیرهای مستقل برای نمونه i ام و β بردار پارامترها و $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$ مؤلفه خطا هستند.

یادآوری: در صورتی که $\eta(x_i, \beta) = x_i^T \beta$ ، مدل خطی خواهد بود.

$$\begin{aligned} M_{\beta} &= -E\left(\frac{\partial^2 l(\beta)}{\partial \beta \partial \beta^T}\right) \\ &= -E\left(\frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n \frac{\partial^2 \eta(x_i, \beta)}{\partial \beta \partial \beta^T} (y_i - \eta(x_i, \beta))\right. \\ &\quad \left. + \frac{\partial \eta(x_i, \beta)}{\partial \beta} \left(\frac{-\partial \eta(x_i, \beta)}{\partial \beta^T}\right)\right) \\ &= \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n \frac{\partial \eta(x_i, \beta)}{\partial \beta} \frac{\partial \eta(x_i, \beta)}{\partial \beta^T} \end{aligned}$$

با فرض ثابت بودن σ^2 ، به‌طور واضح ماتریس اطلاع بالا تابعی از نقاط x_i و نیز پارامتر β است.

یادآوری: در مدل خطی که $\eta(x_i, \beta) = x_i^T \beta$ داریم که

$$M_{\beta} = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n x_i x_i^T = \frac{1}{\sigma^2} \mathbf{X} \mathbf{X}^T$$

که در آن

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} x_1^T \\ \vdots \\ x_n^T \end{pmatrix}$$

به‌راحتی دیده می‌شود که در مدل خطی ماتریس اطلاع فیشتر وابسته به بردار پارامتر β نیست.

مثال ۲۰۲. مدل غیرخطی $Y_i = e^{\beta_0 + \beta_1 x_i} + \epsilon_i$ را در نظر بگیرید:

$$\eta(x_i, \beta) = e^{\beta_0 + \beta_1 x_i}$$

بنابراین

$$\beta^T = (\beta_0, \beta_1) \quad , \quad x_i^T = (1, x_i)$$

۱۰۲ برآورد پارامترها:

با توجه به اینکه $Y_i \sim N(\eta(x_i, \beta), \sigma^2)$ ، بنابراین با استفاده از روش ماکزیمم درست‌نمایی داریم

$$\begin{aligned} L(\beta, \sigma^2) &= \prod_{i=1}^n f_{Y_i}(y_i; \beta, \sigma^2) \\ &= \frac{1}{(\sqrt{2\pi\sigma^2})^n} e^{-\frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (y_i - \eta(x_i, \beta))^2} \\ \Rightarrow \log L(\beta, \sigma^2) &= l(\beta, \sigma^2) \\ &= -\frac{n}{2} \log(2\pi\sigma^2) - \frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (y_i - \eta(x_i, \beta))^2 \end{aligned}$$

است و به فرم

$$\xi = \begin{pmatrix} \mathbf{x}_1 & \dots & \mathbf{x}_k \\ \mathbf{n}_1 & \dots & \mathbf{n}_k \end{pmatrix}, \quad \sum n_i = n$$

نشان داده می‌شود. در این مجموعه \mathbf{x}_i ها نقاط تکیه‌گاه طرح و متعلق به مجموعه فشرده \mathcal{X} و n_i ها تعداد تکرارها در هر نقطه تکیه‌گاه $(i = 1, \dots, k)$ می‌باشند، هم‌چنین n تعداد کل داده‌ها است. در متون آماری چنین طرحی، طرح گسسته یا دقیق نامیده می‌شود. از دیدگاه نظری و هم‌چنین محاسبات عددی به دلیل گسسته بودن n_i ها، بررسی چنین طرحی با مشکل روبه‌رو است. اگر فرض گسسته بودن وزن‌ها نادیده گرفته شود و به جای آن از P_i به‌عنوان نسبت (وزن) مشاهدات در \mathbf{x}_i استفاده شود آنگاه این طرح عنوان طرح تقریبی به خود گرفته و با اندازه احتمال متناظر خواهد بود [۱۰]. اگر مجموعه کلیه طرح‌ها را با Ξ نشان دهیم، داریم که:

$$\Xi = \{ \xi \mid \mathbf{x}_i \in X, \sum P_i = 1; 0 \leq P_i \leq 1 \}$$

بر اساس چنین کلاسی از طرح‌های آزمایش، طرح ξ^* را بهینه گویند اگر

$$\forall \xi \in \Xi \quad var(\hat{\beta}_{\xi^*}) \leq var(\hat{\beta}_{\xi}) \quad (1)$$

با توجه به این‌که $var(\hat{\beta}_{\xi})$ به‌صورت ماتریسی است از ترتیب جزئی لئونر برای مقایسه آن‌ها استفاده می‌کنیم.

تعریف ۱۰۳. (ترتیب جزئی لئونر) فرض می‌کنیم A و B دو ماتریس دلخواه با بعد برابر باشند، گفته می‌شود $A \geq B$ اگر و تنها اگر $A - B$ ، نیمه معین مثبت باشد.

در عمل پیدا کردن طرحی که در نابرابری (۱) صدق کند بسیار مشکل و به‌جز در حالت‌های خاص امکان‌پذیر نیست [۱۰]. به همین دلیل توابعی از $var(\hat{\beta}_{\xi})$ معرفی می‌شوند که تحت عنوان معیارهای بهینگی شناخته می‌شوند.

تذکره: با توجه به این‌که در حالت مجانبی $var(\hat{\beta}_{\xi}) = M_{\beta}^{-1}(\xi)$ است، در بسیاری از مقالات به‌جای استفاده از ماتریس وارینانس از ماتریس اطلاع فیشر $M_{\beta}(\xi)$ استفاده می‌شود. استفاده از نماد $M_{\beta}(\xi)$ به‌جای M_{β} در این بخش برای تأکید بیش‌تر بر طرح آزمایش استفاده شده است.

در طول این مقاله ما نیز از ماتریس اطلاع فیشر به‌جای وارینانس $\hat{\beta}_{\xi}$ استفاده می‌نماییم. بعضی از مشهورترین معیارهای بهینگی عبارت هستند از: D - بهینگی، A - بهینگی و E - بهینگی که هرکدام بر اساس

$$M_{\beta} = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n \begin{pmatrix} e^{\beta_0 + \beta_1 x_i} \\ \mathbf{x}_i e^{\beta_0 + \beta_1 x_i} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} e^{\beta_0 + \beta_1 x_i} & \mathbf{x}_i e^{\beta_0 + \beta_1 x_i} \end{pmatrix} \\ = \sum_{i=1}^n \begin{pmatrix} e^{\gamma(\beta_0 + \beta_1 x_i)} & \mathbf{x}_i e^{\gamma(\beta_0 + \beta_1 x_i)} \\ \mathbf{x}_i e^{\gamma(\beta_0 + \beta_1 x_i)} & \mathbf{x}_i^T e^{\gamma(\beta_0 + \beta_1 x_i)} \end{pmatrix}$$

در نتیجه

$$M_{\beta} = \begin{pmatrix} 1 & \dots & 1 \\ \mathbf{x}_1 & \dots & \mathbf{x}_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} e^{\gamma(\beta_0 + \beta_1 x_1)} & & \\ & \ddots & \\ & & e^{\gamma(\beta_0 + \beta_1 x_n)} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & \mathbf{x}_1 \\ \vdots & \vdots \\ 1 & \mathbf{x}_n \end{pmatrix} \\ = \mathbf{X}^T \mathbf{W}^* \mathbf{X}$$

که در آن

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} 1 & \mathbf{x}_1 \\ \vdots & \vdots \\ 1 & \mathbf{x}_n \end{pmatrix}$$

و

$$\mathbf{W}^* = \text{diag}(e^{\gamma(\beta_0 + \beta_1 x_i)})_{i=1, \dots, n}$$

در مثال بالا لزومی برای اینکه نقاط x_1, \dots, x_n مجزا باشند وجود ندارد و در صورتی‌که نقطه x_i ، $(i = 1, \dots, k)$ بار n_i ($\sum_{i=1}^k n_i = n$) تکرار شده باشد، ماتریس بالا به فرم زیر می‌تواند بازنویسی شود.

$$M_{\beta} = \begin{pmatrix} 1 & \dots & 1 \\ \mathbf{x}_1 & \dots & \mathbf{x}_k \end{pmatrix} \begin{pmatrix} n_1 e^{\gamma(\beta_0 + \beta_1 x_1)} & & \\ & \ddots & \\ & & n_k e^{\gamma(\beta_0 + \beta_1 x_k)} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & \mathbf{x}_1 \\ \vdots & \vdots \\ 1 & \mathbf{x}_k \end{pmatrix} \\ = \mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{X}$$

که در آن

$$\mathbf{W} = \text{diag}(n_i e^{\gamma(\beta_0 + \beta_1 x_i)})_{i=1, \dots, k}$$

۳ طرح بهینه و معیارهای بهینگی

طرح آزمایش مجموعه‌ای از زوج‌هایی است که مؤلفه اول مقادیر مربوط به متغیر (های) مستقل و مؤلفه دوم تعداد (وزن) متناظر با مؤلفه اول

خواصی که دارند و نیاز آزمایشگر مورد استفاده قرار می‌گیرند. در ادامه تعاریف این سه معیار می‌آید. [۶]

تعریف ۲۰۳. ξ^* یک طرح D - بهینه است اگر برای هر $\xi \in \Xi$ داشته باشیم

$$\det(M_{\beta}(\xi^*)) > \det(M_{\beta}(\xi))$$

یا به عبارت دیگر $\xi^* = \arg \min_{\xi \in \Xi} -\log(\det(M_{\beta}(\xi)))$

یادآوری: معیار D - بهینه بر اساس رابطه درمیان ماتریس اطلاع فیشر و ناحیه اطمینان برای β ساخته شده است. از آنجایی که هر چه $\det(M_{\beta}(\xi))$ بزرگتر باشد، ناحیه اطمینان کوچکتر خواهد بود، این معیار متداولترین معیار در بحث طرح‌های بهینه است.

تعریف ۳۰۳. ξ^* یک طرح A - بهینه است اگر و تنها اگر

$$\xi^* = \arg \min_{\xi \in \Xi} (tr(M^{-1}_{\beta}(\xi)))$$

که در آن tr نشان دهنده اثر ماتریس است. به عبارت دیگر این طرح باعث کاهش مجموع واریانس عناصر β خواهد بود.

تعریف ۴۰۳. ξ^* یک طرح E - بهینه است اگر و تنها اگر

$$\xi^* = \arg \min_{\xi \in \Xi} (\lambda_{\max}(M_{\beta}^{-1}(\xi)))$$

که در آن λ_{\max} بزرگترین مقدار ویژه مربوط به $M_{\beta}^{-1}(\xi)$ خواهد بود. به عبارت دیگر این معیار ناظر بر کاهش طول بزرگترین محور ناحیه اطمینان برای λ_{\max} است.

همان‌گونه که در بخش قبل ملاحظه نمودیم در مسائل غیرخطی ماتریس اطلاع فیشر علاوه بر نقاط تکیه‌گاه x_i ها به مقادیر پارامترهای مجهول بستگی دارد و این باعث یک مشکل دوگانه می‌گردد. از یک طرف برای برآورد پارامترها نیاز به دانستن نقاط تکیه‌گاه و

مشاهدات در آن نقاط است و از طرف دیگر برای پیدا کردن نقاط تکیه‌گاه نیاز به دانستن پارامترها می‌باشد. برای حل این مشکل چندین رویکرد ارائه شده است که از جمله استفاده از طرح بهینه موضعی [۲] و طرح بهینه بیزی [۱] می‌باشد.

طرح بهینه موضعی بر اساس جایگزین کردن پارامترها با مقادیر اولیه‌ای که ممکن است از مطالعات قبلی یا نمونه مقدماتی به دست آمده باشند، صورت می‌گیرد. بدیهی است که هر چه دقت بیشتری در این نقاط اولیه صورت پذیرد، نتیجه نهایی دقیقتر خواهد بود.

طرح بهینه بیزی نیز بر اساس توزیع پیشین برای پارامترهای مجهول تعریف و در نهایت نقاط طرح محاسبه می‌شوند. نکته‌ای که در این روش مورد توجه است عدم قطعیت در توزیع پیشین ممکن است منجر به انتخاب نادرست و در نتیجه عدم ارائه طرح آزمایش کارا شود. در این مقاله از طرح بهینه موضعی استفاده می‌نماییم.

۴ مدل‌های آماری مطالعات فارماکوکنتیک

همان‌گونه که قبلاً اشاره شد مطالعات آماری مباحث فارماکوکنتیک بر اساس مدل‌های تعیین شده است. در این بخش به دو مدل مشهور این مبحث می‌پردازیم.

۱- مدل یک‌بخشی: شکل کلی این مدل به صورت زیر است:

$$Y_i = \frac{D}{V} \exp(-kt_i) + \epsilon_i \quad (2)$$

که در آن Y_i متغیر پاسخ (به عنوان مثال غلظت پلاسما یا سطح سم درون خون)، t_i زمان نمونه برداری، $k = \frac{CL}{V}$ پارامتر نسبت رهائش به حجم توزیع A است و D مقدار دوز داده شده است؛ بنابراین بردار پارامتر $\beta = (V, CL)$ است، همچنین $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$. برای سادگی در نوشتن β_1 و β_2 را به ترتیب جایگزین CL و V می‌کنیم. بر اساس تعریف ماتریس اطلاع فیشر داریم که

$$M_{\beta} = -E \left(\frac{\partial^2 l(\beta)}{\partial \beta \partial \beta^T} \right) = -E \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 l}{\partial \beta_1^2} & \frac{\partial^2 l}{\partial \beta_1 \partial \beta_2} \\ \frac{\partial^2 l}{\partial \beta_2 \partial \beta_1} & \frac{\partial^2 l}{\partial \beta_2^2} \end{pmatrix} \\ = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sigma^2} \frac{D^2}{\beta_1^2} \sum t_i^2 \exp^2(-\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i) & -\frac{1}{\sigma^2} \frac{D^2}{\beta_1^2} \sum_{i=1}^n t_i (\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i - 1) \exp^2(-\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i) \\ -\frac{1}{\sigma^2} \frac{D^2}{\beta_1^2} \sum_{i=1}^n t_i (\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i - 1) \exp^2(-\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i) & \frac{1}{\sigma^2} \frac{D^2}{\beta_1^2} \sum_{i=1}^n (\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i - 1)^2 \exp^2(-\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i) \end{pmatrix} \quad (3)$$

۱.۵ طرح‌های $-A$ و $-E$ بهینه برای مدل یک‌بخشی ساده

طرح اشباع شده

$$\xi = \begin{pmatrix} t_1 & t_2 \\ p_1 & p_2 \end{pmatrix} \quad (5)$$

را در نظر بگیرید. اگر $p_1 = p$ آنگاه $p_2 = 1-p$ به طوری که $p_1 + p_2 = 1$. با استفاده از ماتریس اطلاع داده شده می‌توان ماتریس اطلاع را برای طرح ξ به صورت

$$M_{\beta}(\xi) = \frac{n}{\sigma^2} \frac{D^T}{\beta^T} \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^n p_i t_i \exp(-\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i) & -\sum_{i=1}^n p_i t_i (-\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i - 1) \exp(-\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i) \\ \sum_{i=1}^n p_i t_i (-\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i - 1) \exp(-\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i) & \sum_{i=1}^n p_i ((-\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i - 1)^2 \exp(-\frac{\beta_1}{\beta_2} t_i)) \end{pmatrix}$$

بازنویسی می‌شود. نتایج حاصل از مینیم کردن $tr(M_{\beta}(\xi))$ در جدول ۱ برای طرح $-A$ بهینه آمده است. به راحتی و بر اساس ماتریس اطلاع بالا می‌توان دید که این ماتریس تنها از طریق نسبت پارامترهای β_1 و β_2 یا به عبارت دیگر $\frac{V}{CL}$ با پارامترها ارتباط دارند. هم چنین به راحتی دیده می‌شود که $tr(M_{\beta}^{-1}(\xi))$ به D وابسته نیست.

جدول ۱: نتایج طرح $-A$ بهینه برای مدل (۲)

$\frac{V}{CL}$	p	t_1	t_2	$\frac{V}{CL}$	p	t_1	t_2
۰.۲	۰.۱۸	۰.۰۸	۰.۲۳	۲	۰.۴۲	۰.۰۸	۱
۰.۴	۰.۱۹	۰.۰۸	۰.۴۵	۴	۰.۵	۰.۰۸	۱
۰.۶	۰.۲۳	۰.۰۸	۰.۶۶	۶	۰.۵۳	۰.۰۸	۱
۰.۸	۰.۲۶	۰.۰۸	۰.۸۷	۸	۰.۵۴	۰.۰۸	۱
۱	۰.۳	۰.۰۸	۱	۱۰	۰.۵۵	۰.۰۸	۱

نتایج نشان می‌دهد که هر چه نسبت $\frac{V}{CL}$ کوچکتر و کمتر از یک باشد، فاصله زمانی جهت نمونه‌گیری کوچکتر خواهد بود همچنین نسبت مشاهدات در نقطه پایین یعنی ۰.۰۸ کمتر خواهد بود. همچنین برای نسبت‌های بزرگتر یا مساوی یک مشاهدات در دو نقطه ثابت ۰.۰۸ و یک (نقطه انتهای فضای متغیر) انجام می‌شود.

هم چنین نتایج طرح $-E$ بهینه بر اساس مینیم کردن $\lambda_{\max}(M_{\beta}^{-1}(\xi))$ برای مدل (۵) در کلاس طرح‌های اشباع شده در جدول ۵ آمده است.

۲- مدل یک‌بخشی با جذب و دفع درجه اول: ^۹ صورت کلی این مدل به صورت زیر است:

$$Y_i = \frac{Dk_a}{V(k_a - k_e)} [\exp(-k_e t) - \exp(-k_a t)] + \epsilon_i \quad (4)$$

که در آن $k_e = \frac{CL}{V}$ و k_a پارامترهای مدل و t_i زمان نمونه‌گیری است. به وضوح این مدل در کلاس مدل‌های غیرخطی قرار می‌گیرد. برای سادگی در نوشتن پارامترهای k_a و V و CL را به ترتیب β_1 ، β_2 و β_3 جایگزین می‌کنیم. ماتریس اطلاع فیشر برای این مدل عبارت است از

$$M_{\beta} = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} & m_{13} \\ m_{21} & m_{22} & m_{23} \\ m_{31} & m_{32} & m_{33} \end{pmatrix}$$

که متقارن است. به عبارت دیگر $m_{ij} = m_{ji}$. با محاسبات مشابه با مدل قبل به راحتی می‌توان M_{β} را به دست آورد. در اینجا به دلیل طولانی بودن روابط m_{ij} از نوشتن آن‌ها صرف نظر می‌کنیم.

۵ طرح‌های $-A$ و $-E$ بهینه برای مدل‌های آماری مطالعات فارماکوکنتیک

در این بخش با استفاده از مطالب بیان شده در بخش‌های قبل به ارائه طرح‌های $-A$ و $-E$ بهینه موضعی برای بعضی از مقادیر مشخص شده پارامترها می‌پردازیم.

توجه به این نکته ضروری است که طرح‌های مورد مطالعه در این بخش اشباع شده ^{۱۲} هستند، به عبارت دیگر تعداد نقاط تکیه‌گاه برابر بعد پارامترها می‌باشد.

از آنجایی که فضای متغیر ممکن است بازه $[a, b]$ باشد و به دست آوردن طرح بهینه وابسته به این بازه باشد، به راحتی و با تبدیل متغیر می‌توان این بازه را به بازه $[0, 1]$ تبدیل نمود که به صورت کلی است و طرح‌های بهینه در این بازه قابل تعمیم به هر بازه‌ای می‌باشند. در این بخش فضای متغیر بازه $[0, 1]$ فرض می‌شود.

⁹One compartment model with first order absorption elimination

¹⁰Clearance

¹¹Absorption rate

¹²saturated

جدول ۲: نتایج طرح E - بهینه برای مدل (۴)

V	k	CL	p_1	p_2	t_1	t_2	t_3
۲	۱	۱	۰.۴۴	۰.۵۵	۰	۰.۴۳	۰.۲۳
۳	۲	۱	۰.۴۵	۰.۵۵	۰	۰.۴۵	۰.۳۴
۴	۱	۳	۰.۳۲	۰.۶۷	۰	۰.۲۸	۱
۵	۳	۲	۰.۴۵	۰.۵۴	۰	۰.۴۶	۰.۲۹
۵	۴	۱	۰.۴۳	۰.۵۶	۰	۰.۱۲	۰.۴۳
۶	۵	۱	۰.۳۹	۰.۶	۰	۰.۴۸	۰.۵
۷	۱	۶	۰.۳	۰.۶۶	۰	۰.۹	۰.۸۵
۷	۱	۶	۰.۳	۰.۶۶	۰	۰.۹	۰.۸۵
۷	۴	۳	۰.۴۷	۰.۵۳	۰	۰.۱	۰.۲۴
۸	۵	۳	۰.۳۲	۰.۶۸	۰	۰.۹	۱
۹	۲	۷	۰.۲۸	۰.۷۲	۰	۰.۶	۰.۷
۹	۵	۴	۰.۴۷	۰.۵۲	۰	۰.۲	۰.۱۵

جدول ۳: نتایج طرح‌های A - بهینه برای مدل (۲)

V	k	CL	p_1	p_2	t_1	t_2	t_3
۲	۱	۱	۰.۴۴	۰.۵۵	۰	۰.۴۳	۰.۲۳
۳	۲	۱	۰.۴۵	۰.۵۵	۰	۰.۴۵	۰.۳۴
۴	۱	۳	۰.۳۲	۰.۶۷	۰	۰.۲۸	۱
۵	۳	۲	۰.۴۵	۰.۵۴	۰	۰.۴۶	۰.۲۹
۵	۴	۱	۰.۴۳	۰.۵۶	۰	۰.۱۲	۰.۴۳
۶	۵	۱	۰.۳۹	۰.۶	۰	۰.۴۸	۰.۵
۷	۱	۶	۰.۳	۰.۶۶	۰	۰.۹	۰.۸۵
۷	۱	۶	۰.۳	۰.۶۶	۰	۰.۹	۰.۸۵
۷	۴	۳	۰.۴۷	۰.۵۳	۰	۰.۱	۰.۲۴
۸	۵	۳	۰.۳۲	۰.۶۸	۰	۰.۹	۱
۹	۲	۷	۰.۲۸	۰.۷۲	۰	۰.۶	۰.۷
۹	۵	۴	۰.۴۷	۰.۵۲	۰	۰.۲	۰.۱۵

با توجه به غیرخطی بودن معیار E - بهینه، در این طرح‌های بهینه الگوی خاصی در نسبت نقاط طرح وجود ندارد ولی نکته اساسی این است که در این طرح‌های بهینه نقطه پایانی فضای متغیر در همه طرح‌های بهینه وجود دارد.

جدول ۴: نتایج طرح‌های E - بهینه برای مدل (۴)

V	k	CL	p_1	p_2	t_1	t_2	t_3
۳	۱	۲	۰.۵	۰.۳۳	۰	۰.۲۷	۰.۵۶
۴	۱	۳	۰.۳۲	۰.۶۷	۰	۰.۲۸	۰.۱
۵	۱	۴	۰.۲۷	۰.۷۲	۰	۰.۴۹	۰.۵۷
۵	۳	۲	۰.۳۲	۰.۶۷	۰	۰.۱	۰.۱۳
۶	۴	۲	۰.۳۸	۰.۶۰	۰	۰.۱۶	۰.۴۸
۷	۲	۵	۰.۴۲	۰.۵۷	۰	۰.۵۷	۰.۲
۷	۴	۳	۰.۳	۰.۶۹	۰	۰.۵۳	۰.۸۲
۸	۱	۷	۰.۲۹	۰.۶۶	۰	۰.۱۳	۰.۱
۷	۴	۳	۰.۴۷	۰.۵۳	۰	۰.۱	۰.۲۴
۸	۵	۳	۰.۳۲	۰.۶۷	۰	۰.۹	۱
۹	۲	۷	۰.۲۷	۰.۷۱	۰	۰.۷۳	۰.۵۷
۹	۴	۵	۰.۳۹	۰.۶	۰	۰.۷	۰.۴۵

۲.۵ طرح‌های A - و E - بهینه برای مدل یک‌بخشی یا جذب و دفع درجه اول

طرح اشباع‌شده

$$\xi = \begin{pmatrix} t_1 & t_2 & t_3 \\ p_1 & p_2 & p_3 \end{pmatrix} \quad (۶)$$

به طوری که $\sum_{i=1}^3 p_i = 1$ را در نظر بگیرید. در این مدل، نتایج طرح‌های A - و E - بهینه به ترتیب در جدول ۳ و جدول ۴ ارائه شده‌اند. نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد برخلاف مدل قبل در تمام طرح‌های بهینه کران پایین فضای متغیر در طرح حضور دارد. کران بالا به ندرت در طرح حضور دارد و عملاً در حالتی که کران بالا حضور دارد هم نسبت مشاهدات بسیار پایین است. هم‌چنین نسبت p_3 بسیار نزدیک به صفر است و نشان می‌دهد که این طرح‌ها به سمت طرح‌های با دو نقطه تکیه‌گاه میل می‌کنند.

۶ بحث و نتیجه‌گیری

در بسیاری از کاربردها، برآورد پارامترهای مدل آماری بدون هیچ‌گونه طراحی آزمایش، صورت می‌پذیرد. این موارد در حالت‌هایی که نتایج مدل نیازمند دقت زیادی هستند، گاهی باعث عدم پیش‌بینی با دقت کافی می‌شوند. طرح‌های آزمایش بهینه به‌عنوان راهکاری در راستای افزایش دقت برآورد پارامترها و در نتیجه افزایش دقت پیش‌بینی، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

همچنین با توجه به نتایج جدول ۴ هیچ‌گونه الگوی خاصی در نقاط تکیه‌گاه، به جز حضور کران پایین فضای متغیر وجود ندارد. هم‌چنین نسبت بسیار پایین نقطه t_3 در تکیه‌گاه به ازای مقادیر مختلف پارامتر نشان می‌دهد که این طرح نیز به طرح دو نقطه‌ای نزدیک است.

از آنجایی که در مطالعات مربوط به عملکرد دارو در موجودات زنده، برآورد پارامترها از اهمیت خاصی برخوردار هستند در این مقاله، طرح‌های بهینه برای دو مدل مهم در مطالعات فارماکوکنتیک در نظر گرفته شد و طرح‌های $-A$ و $-E$ بهینه برای آن‌ها ارائه گردید. نتایج عددی هر دو مدل محاسبه شد. نتایج نشان داد که در مدل یک‌بخشی طرح $-A$ بهینه در بسیاری از حالت‌ها شامل کران بالای فضای متغیر است و در طرح $-E$ بهینه نیز در تمام حالت‌ها شامل کران بالا است.

در حالی که در مدل دوم کلیه طرح‌ها بهینه شامل کران پایین هستند. هم‌چنین در این تحقیق طرح‌های به دست آمده، موضعی هستند که در حالت‌هایی که هیچ اطلاعی از مقادیر اولیه پارامترها از مطالعات قبل وجود ندارد و یا تهیه نمونه مقدماتی مشکل است، منجر به نتایج خوبی ممکن است نشود؛ بنابراین استفاده از طرح‌های $-A$ و $-E$ بهینه بیزی با توزیع‌های پیشین مختلف می‌تواند جایگزین مناسبی برای این طرح‌ها باشند.

مراجع

- [1] Chaloner, K. و and Larntz, K. (1989). Optimal Bayesian Design Applied to Logistic Regression Experiments, *Journal of Statistical Planning and Inference*, **21**, 191-208.
- [2] Chernoff, H. (1953). Locally Optimal Designs for Estimating Parameters. *The Annals of Mathematical Statistics*, **24**, 586-602.
- [3] D'Argenio, D. Z. (1981). Optimal Sampling Times for Pharmacokinetic Experiments, *J Pharmacokinetic Biopharm.*, **9(6)**, 739-756.
- [4] D'Argenio, D. Z. (1990). Incorporating Prior Parameter Uncertainty in the Design of Sampling Schedules for Pharmacokinetic Parameter Estimation Experiments. *Math Biosci*, **99(1)**, 105-118.
- [5] Duffull, S., Waterhouse, T., and Eccleston, J. (2005). Some Considerations on the Design of Population Pharmacokinetic Studies. *J. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic*, **32**, 441-457.
- [6] Fedorov, V.V., and Hackle, P. (1997). *Model-Oriented Design of Experiments*. Springer, New York.
- [7] Foo, L-K., and Duffull, S. (2010). Methods of Robust Design of Non-linear Models with an Application to Pharmacokinetics. *J. Biopharm Stat*, **20(4)**, 886-902.
- [8] Galvanin, F, and Bezzo, F. (2018). Chapter 3 - Advanced Techniques for the Optimal Design of Experiments in Pharmacokinetics. *In: Manca D, editor. Computer Aided Chemical Engineering: Elsevier*; 65-83.
- [9] Mentre', F, Mallet, A., and Baccar, D. (1997). Optimal Design in Random-Effects Regression Models. *Biometrika*, **84(2)**, 429-442.
- [10] Pukelsheim, F., and Rieder, S., (1992), Efficient Rounding of Approximate Designs. *Biometrika*, **179**, 763-770.
- [11] Smith, K. (1918), On the Standard Deviations of Adjusted and Interpolated Values of an Observed Polynomial Function and its Constants and the Guidance They Give Towards a Proper Choice of the Distribution of the Observations. *Biometrika*, **12**, 1-85.

A- and E-Optimal Designs for Statistical Models in Pharmacokinetic Studies

Zahra Ahmadi, Mehrdad Niaparast and Akram Heidari ¹

Abstract:

Today, applying statistics in other sciences, including medical sciences, has become very common. Researchers consider optimal design as a tool to increase the efficiency of experiments. Pharmacokinetics is particularly important in the medical sciences as a branch of pharmacology that studies the performance of drugs in living organisms. This study aims to introduce optimal designs for models in pharmacokinetic studies. The models used in this paper are known as nonlinear models in the statistical literature. These models depend on specific parameters based on pharmacological factors and time as predictor variables. Optimal designs are obtained based on functions of the Fisher information matrix. These functions are known as optimal criteria. In this paper, we consider two criteria, A- and E-optimality. Based on these two criteria, locally optimal designs are obtained for the considered models.

Keywords: Non-linear models, Fisher Informatin Matrix, A- and E- optimality, pharmacokinetic.

¹ Razi University, Kermanshah